

Sind Naturstoffe bessere Wirkstoffe?

Winterfeldt, Ekkehard

Veröffentlicht in:
Jahrbuch 1992 der Braunschweigischen
Wissenschaftlichen Gesellschaft, S.37-42



Verlag Erich Goltze KG, Göttingen

EKKEHARD WINTERFELDT, Hannover

Sind Naturstoffe bessere Wirkstoffe?

Hannover, 25. Mai 1992*

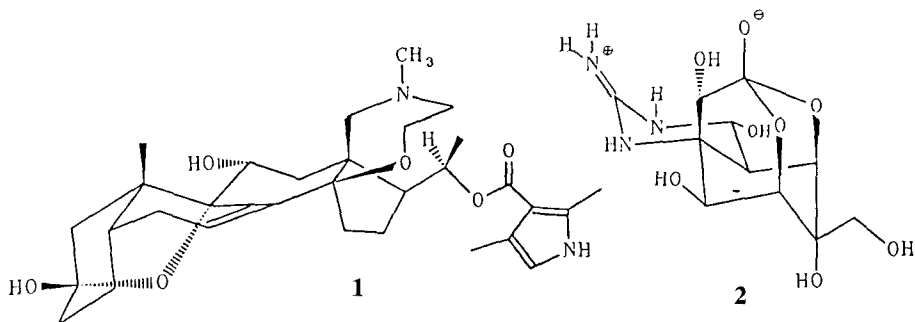
Naturstoffchemiker und Wirkstoffchemiker sehen teils mit Vergnügen, teils mit Verwunderung und teils mit Unbehagen und Sorge, welche unglaubliche Überbewertung Worte wie „natürlich“, „Naturprodukt“, „Naturstoff“, „naturidentisch“ usw. im schlichten Gemüt der Menschen des ausgehenden 20. Jahrhunderts auslösen. Jedwede Wunderwirkung und unerklärliche Zauberkraft wird bedenkenlos und kritiklos von einer Population akzeptiert, die gleichzeitig dem technisch-naturwissenschaftlichen Bereich mit viel Kritik und Skepsis gegenübersteht. Dieser Naturprodukte mystifizierende Wunderglaube, gepaart mit einer teilweise militanten Technikfeindlichkeit, löst beim nüchternen Naturwissenschaftler Erinnerungen an mittelalterliche Glaubenskriege aus und führt bei den Laien immerhin zu recht unglaublichen Vorstellungen, wie z. B. der, daß ein im Labor synthetisierter Naturstoff, selbst wenn er denn in allen Details der Konstitution und absoluten Konfiguration unbezweifelbare Identität mit seinem natürlichen Pendant zeigt, doch wohl auf gar keinen Fall mit einer Verbindung, die in einer Pflanze oder einem Tier synthetisiert wurde, identisch sein könne. Hier findet dann die sachliche, an Fakten orientierte wissenschaftliche Diskussion ihr jähes Ende, und sie kann bestenfalls noch von Theologen oder Philosophen weitergeführt werden, obwohl auch diese von der Voraussetzung ausgehen müssen, daß die in grauer Vorzeit so hochstilisierte und für wundersam leistungsfähig gehaltene „vis vitae“ spätestens seit 150 Jahren von **Friedrich Wöhler** vom Sockel gestoßen und als Aberglaube entlarvt wurde, als er 1828 mit den Worten: „Ich muß Ihnen sagen, daß ich Harnstoff machen kann, ohne dazu Nieren oder überhaupt ein Thier, sey es Mensch oder Hund, nöthig zu haben“, die geglückte Synthese des Harnstoffes mitteilte – einer Verbindung, die eindeutig biologischer Herkunft ist und hier jetzt zum ersten Mal als Resultat eines Labor-experiments das Tageslicht erblickte. Tausende von Beispielen sind inzwischen gefolgt, wobei dann inzwischen erheblich komplexere Strukturen erstellt und um Größenordnungen gesteigerte biologische Aktivitäten erzielt wurden. Die Perfektionierung der synthetischen Kunst, zu deren rascher Entwicklung natürlich auch höchst informative spektroskopische Techniken (Infrarotspektroskopie, Kernresonanzmessungen, Massenspektroskopie) sowie hocheffiziente Trennmethoden beigetragen haben, gestattete nun nicht nur die Herstellung der biologisch aktiven Verbindungen aus der Natur, sondern auch deren gezielte und sehr selektive chemische Transformation zu Konstitutions- und Konfigurationsvariationen, wie sie aus den natürlichen Quellen nicht zur Verfügung stehen. Mehr noch – es gelang, inspiriert und motiviert durch die vom Naturstoff gelegte Fährte, ähnliche, charakteristische Struktureinheiten aufweisende Nach-

* Vortrag vor der Plenarversammlung der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft (Zusammenfassung)

ahmungen des Naturstoffs zu präparieren, die sich dann häufig ebenfalls als hochwirksam erwiesen, ja bisweilen sogar dem Naturstoff deutlich überlegen waren. Wenn schon nicht immer in ihrer biologischen Wirkung, so doch dann in ihrer Verträglichkeit, durch schwächer ausgeprägte Nebenwirkungen sowie bessere biologische Verfügbarkeit bzw. der Quantität oder der Qualität der Metaboliten. Ähnliche Erfahrungen machte man auch mit den oben erwähnten Strukturvarianten, die aus den Nährstoffen selbst durch wohlgeplante chemische Veränderungen zugänglich wurden.

Es gibt somit nach vielen Jahren einer systematischen und wirkungs- bzw. verträglichkeitsorientierten chemischen Modifizierung von biologisch aktiven Naturstoffen überhaupt keinen Zweifel mehr an der z. T. ungewöhnlich hohen Überlegenheit der rein synthetischen Strukturvarianten gegenüber dem Original natürlicher Herkunft.

Fragt man nach Gründen für diesen Tatbestand, so ist die Antwort gleichermaßen plausibel wie naheliegend. Zweifellos wäre es schon von Anfang an ein ganz ungewöhnlicher und unwahrscheinlicher Zufall, wenn eine Pflanze, ein Tier oder Mikroorganismus mit den zur Verfügung stehenden strukturell wie auch konfigurativen (– sterische Anordnung –) eng begrenzten Synthesebausteinen eine für die Humanindikation optimierte Substanz biosynthetisieren würde. Allenfalls haben die Inhaltsstoffe eines biologischen Systems im Zuge der Evolution bzw. bei der Durchsetzung am Standort einen Platzvorteil bedeutet, und daher muß der Versuch der Verknüpfung mit biologischer Aktivität am Menschen zunächst auf den Bereich der Toxizität beschränkt bleiben. Auf diesem Sektor hat die Natur dann auch in der Tat einige Höchstleistungen aufzuweisen. So stellen natürliche Neurotoxine wie Batrachotoxin **1** und Tetrodotoxin **2** (Schema I) mit einer LD_{50} von 2 γ und 8 γ/kg Maus wohletablierte Gifte wie Blausäure ($LD_{50} = 1000 \gamma/kg$) und Strychnin ($LD_{50} = 400 \gamma/kg$) weit in den Schatten. Die Fähigkeit, extrem toxische Verbindungen synthetisieren zu können, bietet gewiß einen recht sicheren Schutz gegen biologische Feinde und wurde daher in der Natur zu hoher Vollkommenheit entwickelt. Hier gerät man dann allerdings mit der Frage, ob Naturstoffe überhaupt mit irgendeinem definierten „Ziel“ bzw. nach Plan und mit „Absicht“ biosynthetisiert werden – Deutung, der viele eher mit Skepsis begegnen –, schon in den Bereich der Philosophie. Die exakten Naturwissenschaften jedenfalls liefern keine greifbaren Argumente für diese These, wobei es allerdings auf der anderen Seite keinen

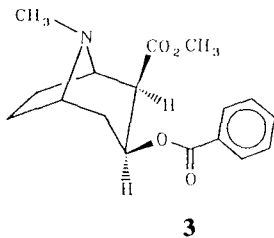


Schema I:
Die natürlichen Neurotoxine Batrachotoxin **1** und Tetrodotoxin **2**

Zweifel gibt, daß die Bildung niedermolekularer Naturstoffe durch äußere Anlässe ausgelöst werden kann.

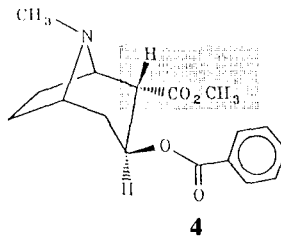
Es darf also sicher nicht überraschen, wenn optimierte Wirkstoffe erst durch die formende und mit der Struktur auch die Eigenschaften ändernde Hand des Chemikers geschaffen werden. Zur Illustration der Szene werden wir im Folgenden einige nach gusto ausgewählte Beispiele aus dem Bereich der biologisch aktiven Naturstoffe näher betrachten.

An den Anfang stelle ich das grundsätzlich bereits sehr lange für die lokale Anaesthetisierung zur Verfügung stehende Alkaloid Cocain. Die zu Recht gefürchteten Nebenwirkungen dieser Verbindung sind indessen wohlbekannt und begründen inzwischen den traurigen Ruhm dieser Droge. Zusätzlich ist jedoch noch zu registrieren, daß die Lösungen dieser Verbindung eine recht unbefriedigende Beständigkeit zeigen, so daß bei der Sterilisierung von Ampullen Schwierigkeiten auftraten. Kein Wunder also, wenn hier synthetische Modifikationen ohne störende Nebenerscheinungen angestrebt wurden, und mit den Syntheseprodukten Dextrocain und Novocain (Schema II) konnte dieses Ziel in der Tat erreicht werden. Die konstitutionellen Analogien sind indessen bei geeigneter Schreibweise selbst beim Novocain noch evident, und der in Strukturformeln denkende Chemiker erkennt sofort, welches natürliche Molekül hier Pate gestanden hat.



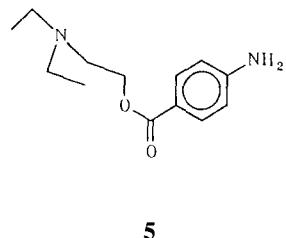
Cocain

Toxizität!
Geringe Stabilität in Lösung!
Mißbrauchpotential!
Psychotrope Nebenwirkungen:
Euphorie, subjektives Gefühl
gesteigerter Leistungsfähigkeit,
psychische Abhängigkeit ohne
Toleranzentwicklung



Dextrocain

Geringere Toxizität!
10-fache Wirkung!
Keine psychotropen Nebenwirkungen!



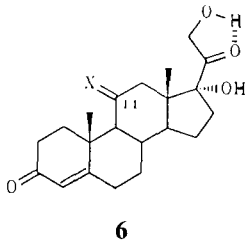
Procain Novocain

Geringe Toxizität!
Gute Verträglichkeit!
Keine psychotropen Nebenwirkungen!
Stabilität der Lösungen
(Sterilisation!)

Schema II:
Natürliche (3) und synthetische (4,5) Lokalanästhetika

Ähnlich liegen die Dinge bei den Glucocorticoiden (Schema III), von denen aus dem Naturstoffangebot vor allem Cortison und Hydrocortison als Entzündungshemmer und Immunsuppressiva Bedeutung erlangt haben. Da hier ebenfalls diverse unerfreuliche Nebenwirkungen unübersehbar sind, mußte die Abtrennung dieser Effekte durch partialsynthetische Modifikation erreicht werden. Die beiden fluorierten Vertreter Fluorcortolon und Dexametason, die eine zusätzliche Doppelbindung sowie eine

Methylgruppe tragen, erweisen sich als eindeutig überlegen, und an ihrem Beispiel lassen sich auch mit aller Vorsicht Leitlinien formulieren, die den Chemiker an sein Ziel führen. So übt das im Raumanpruch mit dem Wasserstoffatom vergleichbare Fluoratom einen deutlichen elektronischen Effekt aus, der z.B. zur Erhöhung der Azidität der essentiellen OH-Gruppe am C-Atom-11 beitragen kann. Außerdem fixiert die zusätzliche Doppelbindung die Konformation des Moleküls – beides Eigenschaften, die im Zuge der Wirkstoff-Rezeptor-Interaktion einen wichtigen Beitrag leisten können.



X = O: Cortison

X = H, OH: Hydrocortison

Nebenwirkungen:

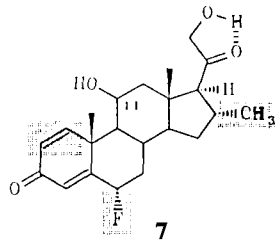
Förderung der Gluconeo-Genese
(Steroid Diabetes)

Mobilisierung von Fetten

(Stammfettsucht), Natrium-

Retention – Kalium-Ausscheidung

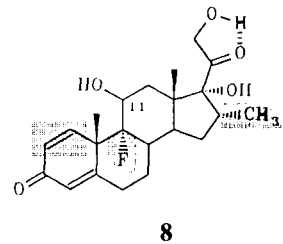
(Mineral-Corticoider Effekt)



Fluorcortolon

5-fache Wirkung

Kein Mineral-Corticoider
Effekt



Dexamethason

29-fache Wirkung

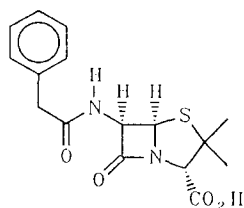
Reduktion der Neben-
wirkungen

Schema III:

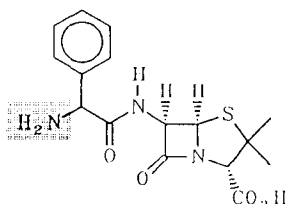
Natürliche (6) und synthetische (7,8) Glucocorticoide

Dieses ist einer der Gründe, warum die moderne, effiziente Wirkstoffe planende Pharmaforschung derzeit ausgiebig die Techniken der Computersimulation von Molekül-Substrat-Interaktionen betreibt, um am Bildschirm die optimale Molekülgestalt zu ermitteln. Besonders spektakulär sind die Erfolge bei den β -Lactam-Antibiotika vom Typ des Penicillins, deren ärgste Achillesferse ihre Instabilität im sauren Medium sowie ihre Anfälligkeit gegen die sogenannte Penicillinase (oder β -Lactamase) ist – ein Enzym, mit dem sich Bakterien bewaffnen können, um damit den für die Wirkung unverzichtbaren 4-Ring aufzuschneiden und dem Antibiotikum auf diese Weise das Kreuz zu brechen. Die beiden semisynthetischen Vertreter Ampicillin und Cephalotin (Cephalosporinderivat) zeigen sich deutlich überlegen (Schema IV), und beim Cefotaxim 12 erkennt man sehr eindrucksvoll, wie erst die Verschmelzung einer synthetischen „westlichen“ Hälfte mit einer aus der Natur entliehenen „östlichen“ Hälfte dem Antibiotikum wirklichen Glanz verleiht. Eine von der Natur geschenkte Struktur wird so durch die einfallsreich gestaltende organische Synthese für therapeutische Aufgaben optimiert.

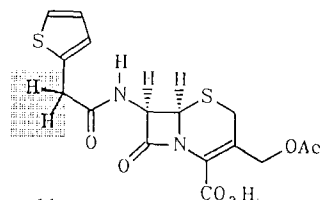
Schließlich, um auch noch den Aspekt der Bioverfügbarkeit ins Spiel zu bringen: die Tetracyclin-Antibiotika. Diese Substanzen zeigen alle ein bemerkenswertes Wirkungsspektrum und eine gute Wirkungsintensität. Der Pferdefuß liegt hier eindeutig

**9****Penicillin G**

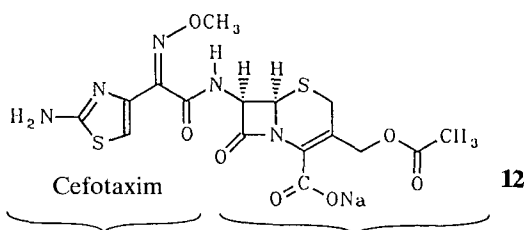
Säurelabil!
Unwirksam durch
Penicillinase

**10****Ampicillin**

Säurestabil!
Penicillinase-
Breitspektrum!

**11****Cephalotin**

Säurestabil!
Stabil gegen Staphylokokken-
Penicillinase!

**12**

„Synthetische“
Komponente

„Natürliche“ Komponente
aus Cephalosporin

3. Generation, Breitband
Hohe β -Lactamase-Stabilität
Ausgezeichnete Penetrationsfähigkeit
Hohe Serumbindung, hohe Blut- und Gewebekonzentration

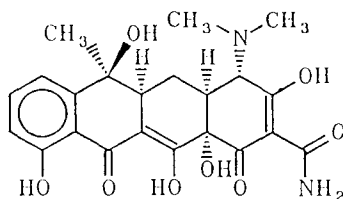
Schema IV:

Natürliche (9) und synthetische (10,11,12) Antibiotika des β -Lactam-Typs

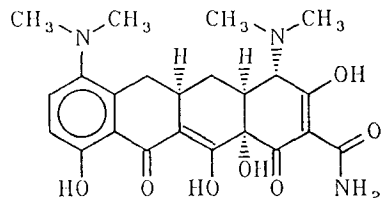
bei den pharmakokinetischen Daten (Schema V). So werden diese Moleküle im allgemeinen nur unvollständig resorbiert und haben nur eine eng begrenzte Serumhalbwertszeit. Auch hier stellt das halbsynthetische Minocyclin **14**, das über mehrere Synthesestufen aus Tetracyclin **13** erhalten werden kann, seinen Naturstoffvorläufer deutlich in den Schatten.

Eine Fortsetzung dieser Serie von Beispielen wäre ohne Schwierigkeiten möglich, das Resultat indessen wäre immer wieder das gleiche: Schwere, die Anwendung stark einschränkende Defizite beim Naturstoff bis hin zu fataler Toxizität-Wirkungsoptimierung mit erhöhter chemischer Stabilität unter gleichzeitiger Minimierung von Nebenwirkungen bei den synthetischen Strukturanaloga. Kein Grund also für eine besondere Glorifizierung der Naturstoffe, dennoch aber viel Anlaß, neuen und strukturell interessanten Naturstoffen nachzuspüren, da sie häufig durch ihre biologische Aktivität vielversprechende Fährten zu pharmazeutisch wertvollen Substanzen legen.

Aber auch zur Frage Biotechnologie versus Syntheschemie zwingen die hier dargelegten Fakten zu einem ganz klaren Fazit, einen Ersatz des einen durch den anderen

**13****Tetracyclin**

Resorption 80%

Serumhalbwertszeit: 8–9^h**14****Minocyclin**

Resorption > 90%

Serumhalbwertszeit: 13^h*Schema V:**Natürliche (13) und synthetische (14) Tetracyclin-Antibiotika*

wird es nicht geben. Es ist unredlich und unrealistisch, die biologische Chemie als den „sanften“ Nachfolger der klassischen Chemie anzupreisen. Die biologischen Systeme, seien es nun Enzyme, Mikrobakterien oder Zellkulturen, können wegen ihrer Spezifität auch wieder nur die originären Naturstoffe mit all ihren oben beschriebenen Mängeln und Defiziten hervorbringen. Das ist sicher kein geringer Beitrag, es werden auf diese Weise immerhin die natürlichen Strukturen, also die Ausgangsmaterialien, geliefert, aus denen dann mit Hilfe des Computerreißbretts und der chemischen Hochglanzbearbeitung unbehauene Rohlinge in wirkungsoptimierte Hochleistungssubstanzen maximaler Verträglichkeit übergeführt werden. Viele gute Gründe also, die synthetische Methodik unermüdlich zu verfeinern und vor allem die Selektivität zu verbessern, denn die ersten und häufig bereits die Richtungweisenden strukturellen und konfigurativen Manipulationen werden in aller Regel am zur Verfügung stehenden Naturstoff selbst vorgenommen – eine Beschäftigung, die wegen der Komplexität der Studienobjekte nicht des groben Vorschlaghammers, sondern eher der feinen Pinzetten und der Miniaturfeilen des chemischen Feinmechanikers bedarf.